

P.- 7289.-
U S 19497.-



22 FEB. 1949

1 871 633

1 871 63

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de BRISTOL LABORATORIES INC., entidad norteamericana, establecida en Chimes Building, Syracuse, Nueva York, Estados Unidos de América, por:

"UN METODO DE PREPARAR UN PRODUCTO INYECTABLE DE PENICILINA".

-o-

El presente invento se refiere a suspensiones, especialmente a suspensiones que pueden inyectarse intramuscularmente, de sólidos en aceites grasos, particularmente aceites grasos gelificados, según se describe en la solicitud número 186.894. Más especialmente, este invento se refiere a suspensiones de sales de penicilina, preparadas con el fin de prolongar los niveles terapéuticos de penicilina en la sangre, obtenidos al inyectar dichas suspensiones.

Las ventajas de los prolongados niveles de penicilina terapéuticos en la sangre, que siguen a una sola inyec-



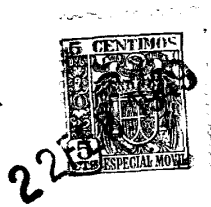
22F

187163

ción, han sido establecidas con penicilina en aceite y cera
 (Fórmula Romansky). J.A.M.A. 1945, 128, 1161; J.A.M.A. 1945,
129, 940; J.A.M.A. 1945, 128, 404; New Eng, J. Med., 1945,
233, 577. Sin embargo, la necesidad de la cera en este ve-
 5 hículo ha sido la causa aparente de cierto número de reac-
 ciones loca-les desfavorables, tales como sensibilización
 del paciente y las reacciones alérgicas resultantes. Ade-
 más, la cera de abejas es absorbida con gran dificultad y
 requiere veinticinco a treinta días para su asimilación com-
 10 pleta.

Se ha descubierto ahora que se obtienen prolonga-
 dos niveles terapéuticos de sales de penicilina en la san-
 gre incorporando sólo pequeñas partículas de sales de peni-
 cilina en los vehículos descritos en la solicitud número
 15 186.894. En general, vehículos a-decudados que contienen
 partículas de sales de penicilina en los cuales todas las
 partículas de sales de penicilina tienen un tamaño de par-
 tícula de menos de 50 micrones, dan niveles terapéuticos en
 la sangre mucho más prolongados q-ue los que se han obtani-
 20 do hasta ahora.

Este resultado inesperado no podía predecir-
 se de las enseñanzas de la técnica anterior que, por el con-
 trario, recomienda el uso de grandes tamaños de partículas
 (50 micrones y más) para su incorporación a varios vehícu-
 25 los a fin de obtener prolongados niveles terapéuticos en
 la sangre. (Chandler, Romansky, Welch, Robinson, Zeller,



187163

Dowling y Hirsch; Jour. Am. Ph. Assoc. Vol. 37, 21). El mecanismo de la mejora obtenida por la reducción del tamaño de partículas no es conocido con certeza, pero puede ser debido a una protección más efectiva de los sales de penicilina de la acción de los fluidos de los tejidos.

Los productos de penicilina del presente invento que dan prolongados niveles terapéuticos en la sangre, se preparan reduciendo el tamaño de partícula de la sal de penicilina, especialmente sales de penicilina G, que se incorporan dentro del vehículo a administrar.

Pueden emplearse varios métodos para reducir el tamaño de partículas de la sal cristalizada de penicilina G. Por ejemplo, los cristales de penicilina G procaínica han sido reducidos en tamaño de partículas por medio de una unidad micronizadora. El mismo resultado puede obtenerse por el uso de un fluidificador, un pulverizador, un pulverizador de impacto, un pulverizador de chorro, un molino de martillos, o un molino de bolas. El tamaño de las partículas puede controlarse asimismo controlando las condiciones de la cristalización. Aun cuando el tamaño de partículas de 50 micrones y menos ha dado como resultado niveles prolongados en la sangre, hemos comprobado que es preferible emplear sales de procaína de penicilina G con un tamaño de partículas 0.1 a 10 micrones.

El gráfico anexo, gráfico número 1, y las tablas que siguen, indican el efecto del tamaño de las partículas sobre la prolongación de los niveles en la sangre

22 FEB



187163

de seres humanos.

NUMERO DE PACIENTES, NIVELES MEDIOS EN LA SANGRE Y
 PORCENTAJE DE PACIENTES CON CONCENTRACIONES EN
 LA SANGRE DE 0.03 UNIDADES O MAYORES A
 INTERVALOS DE TIEMPO SUCESIVOS
 SIGUIENTES A INYECCIONES
 UNICAS (300.000 UNI-
 DADES CADA UNA)
 DE SEIS PREPA-
 RADOS REPOSI-
 TORIOS DE PE-
 NICILINA.

A
 Penicilina G sódica en aceite de ca-
 cahuet con 4.8% (p/v) de cera blanca de abejas

Tiempo en ho- ras que sigue a la adminis- tración.	Número de pa- cien- tes.	Niveles medios en la sangre.	Porcentaje de pacien- tes con nivel en la sangre de 0.03 o mayor.
1	17	1.032	100.00
12	20	1.310	100.00
24	22	0.077	77.3
30	17	0.035	58.8
36	17	0.021	41.1
40	13	0.004	0.0
48	19	0.002	5.3

B
 PENICILINA G SODICA EN ACEITE DE CA-
 CAHUET CON 2% (p/v) DE MONO-ESTEARATO
 DE ALUMINIO

Tiempo en Ho- ras después de la admi- nistración	Número de pa- cien- tes.	Niveles medios en la sangre	Porcentaje de pacien- tes con niveles en la sangre de 0.03 o ma- yores.
1	18	2.583	100.0
12	16	0.140	87.5
24	16	0.038	62.5
30	17	0.022	23.5
36	18	0.013	27.8
40	18	0.010	26.7
48	18	0.004	11.1



187163

		C PENICILINA G PROCAINICA EN ACEITE		
Tiempo en Ho- ras después de la admi- nistración.	Número de pa- cien- tes.	Niveles medios en la sangre.	Porcentaje de pacientes con niveles en la san- gre de 0.03 o mayo- res.	
5	1	81	1.120	100.0
	12	80	0.190	78.8
	24	78	0.050	42.3
10	30	75	0.019	18.7
	36	75	0.010	12.0
	40	75	0.006	12.0
	48	75	0.003	4.0

		D PENICILINA G PROCAINICA EN ACEI- TE DE CACAHUET CON 2% (P/V) DE MONOESTEARATO DE ALUMINIO (PAR- TICULA GRANDE)		
Tiempo en Ho- ras después de la admi- nistración.	Número de pa- cien- tes.	Niveles medios en la sangre.	Porcentaje de pacien- tes con nivel en la sangre de 0.03 o mayor.	
15	1	160	0.593	98.7
	12	162	0.244	96.1
	24	162	0.120	90.1
25	30	161	0.092	82.6
	36	159	0.069	75.5
	40	160	0.050	63.8
	48	161	0.038	52.2

		E PENICILINA ALUMINA EN ACEITE DE CACAHUET CON 2% (P/V) DE MONOESTEARATO DE ALUMINIO.		
Tiempo en ho- ras después de la admi- nistración.	Número de pa- cien- tes.	Niveles medios en la sangre.	Porcentaje de pacientes con nivel en la sangre de 0.03 o mayor.	
30	1	39	0.251	100.0
	12	45	0.083	88.9
	24	47	0.067	55.3
	30	39	0.035	33.3
40	36	43	0.013	16.3
	40	39	0.002	2.6
	48	46	0.006	8.7



187163

F PENICILINA G PROCAINICA EN ACEITE DE CACAHUET CON 2% (P/V) DE MONOESTEARATO DE ALUMINIO (Partícula pequeña)			
Tiempo en horas después de la administración.	Número de pacientes.	Niveles medios en la sangre.	Porcentaje de pacientes con nivel en la sangre de 0.03 o mayor.
1	59	0.117	98.3
12	60	0.080	76.7
24	60	0.075	93.3
30	60	0.068	90.0
36	59	0.057	84.7
40	59	0.051	84.7
48	59	0.056	88.1
72	39	0.048	79.5
96	28	0.039	75.0

En las Tablas que a-ntecedén, se presentan los porcentajes de todos los pacientes cuyos niveles en la sangre eran de 0.03 unidades por cc. o superiores a la hora indicada para los varios productos estudiados. Antes de la inyección se sacaron muestras de control de la sangre. Los pacientes recibieron luego 300.000 unidades de penicilina en forma repositaria y se tomaron muestras de sangre consecutivas a los intervalos indicados en el gráfico I. Las líneas del gráfico son los mínimos ajustes al cuadrado con el logaritmo de la concentración media en la sangre con el tiempo en horas.

Las tablas siguientes muestran los resultados obtenidos en conejos cuando el tamaño de partícula se redujo desde 250 micrones a una escala de 1 a 2 micrones. Los resultados tabulados a continuación se muestran gráficamente.



187163

te en el gráfico número 2. Los datos que se muestran en el gráfico número 2 en las tablas siguientes se obtuvieron a partir de conejos.

150 MICRONES A 250 MICRONES

8E41

Conejo N°.	4 horas	24 horas	29 horas	52 horas	76 horas	100 horas
365	0.85	0.43	0.17	0.15	0.09	0.06
366	1.05	0.25	0.20	0.18	0.08	0.07
368	9.5	0.39	0.13	0.079	0.07	0.05
370	0.78	0.54	0.22	0.075	0.03	NR
371	3.05	0.45	0.21	0.098	0.05	
Promedio	3.05	0.412	0.196	0.1164	0.064	0.045

8E59

60 MICRONES

Conejo N°.	4 horas	23 horas	28 horas	48 horas	72 horas
347	1.3	0.76	0.18	0.36	0.13
348	0.55	0.19	0.30	0.28	0.36
349	0.32	0.33	0.28	0.35	0.33
Promedio	0.72	0.43	0.25	0.33	0.27

Conejo N°.	72 horas	96 horas	120 horas	144 horas
328	0.15	0.08	0.05	NR
283	0.19	0.07	0.03	NR
286	0.23	0.07	Tn	NR
287	0.21	0.06	Tn	0.11
288	0.14	0.06	NR	NR
Promedio	0.184	0.07	0.03	0.02

8E63

35 MICRONES

Conejo N°.	4 horas	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas	120 horas	168 horas
344	0.24	0.40	0.25	0.22	0.15	0.09	NR
346	0.31	0.53	0.34	0.32	0.23	0.07	NR
347	0.38	0.26	0.52	0.46	0.34	0.09	NR
348	0.21	0.52	0.31	0.53	0.29	0.04	NR
349	0.41	0.30	0.39	0.48	0.10	NR	NR
Promedio	0.31	0.40	0.36	0.40	0.22	0.06	NR



187163

8E60

1 - 2 MICRONES

Conejo N°	1 hora	4 hor.	24 h.	28 h.	48 h.	77 h.	96 h.	150 h.	174 h.	198 h.
382	0.30	0.17	0.18	0.20	0.27	0.20	0.23	0.04	0.04	NR
383	0.60	0.22	0.31	0.27	0.42	0.16	0.24	0.10	0.09	< 0.03
384	0.35	0.14	0.19	0.14	0.20	0.06	0.12	0.06	0.05	< 0.03
385	0.63	0.28	0.25	0.27	0.26	0.24	0.37	0.09	0.06	NR
386	0.66	0.25	0.35	0.34	0.32	0.17	0.15	0.07	0.06	0.05
387	0.27	0.09	0.19	0.18	0.17	0.20	0.20	0.11	0.02	NR
388	0.74	0.18	0.29	0.21	0.23	0.13	0.24	0.06	0.06	NR
389	0.41	0.15	0.19	0.25	0.20	0.23	0.29	0.10	0.05	NR
390	0.96	0.28	0.23	0.30	0.26	0.20	0.25	0.06	NR	NR
391	0.49	0.26	0.30	0.21	0.33	0.25	0.19	NR	-	NR
Promedio	0.53	0.20	0.248	0.237	0.266	0.184	0.228	0.069	0.047	

15 Aunque el presente invento ha sido descrito con referencia particular a cristales de penicilina G procaínica, debe entenderse que también se incluyen en él cristales de otras sales de penicilina, tales como la sódica, la potásica, la cálcica, y otras amínicas. Por la reducción del tamaño de las partículas de los cristales a menos de 50 micrones resultan niveles prolongados en la sangre cuando las sales se dispersan en vehículos descritos en nuestra solicitud número 186.894.

25 También, se comprenderá que los tamaños de partículas reducidos (50 micrones - 0.2 micrones) de cualquier sal de penicilina en vehículos que no sean aceites gelificados dan prolongados niveles terapéuticos en la sangre en seres humanos. Tales vehículos incluyen dispersiones acuosas en que las partículas de penicilina se recubren con gomas, 30 plásticos, resinas, jabones metálicos, aceites, grasas o ceras, o recubrimientos inorgánicos tales como óxidos.



187163

Según se emplea en esta Memoria, la frase sal finamente dividida de penicilina se refiere a una sal de penicilina en la cual el tamaño de partículas de la sal de penicilina es de tamaños mezclados pero en la cual virtualmente todas las partículas son menores de 50 micrones en tamaño.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 7 de Abril de 1948, bajo el Número 19.497, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

---- N O T A ----

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

1º. Un método de preparar un producto inyectable de penicilina que tiene nivel prolongado en la sangre, que comprende incorporar una sal finamente dividida de penicilina en forma de suspensión en un vehículo adecuado.

2º. Un método según se reivindica en el punto 1º., en el cual la sal de penicilina tiene un tamaño de partículas de menos de 50 micrones.

3º. Un método según se reivindica en el punto 2º.,



187163

en el cual el tamaño de partículas es desde 0.01 hasta 50 micrones, con preferencia desde 0.05 hasta 10 micrones.

4º. Un método según se reivindica en cualquiera de los puntos anteriores, en el cual la sal de penicilina es penicilina procaínica.

5º. Un método según se reivindica en cualquiera de los puntos 1º. a 3º., en el cual la sal de penicilina es penicilina sódica o potásica.

6º. Un método según se reivindica en cualquiera de los puntos anteriores, en el cual el vehículo es un aceite vegetal gelificado, por ejemplo, aceite de cacahuete.

7º. Un método según se reivindica en el punto 6º., en el cual el aceite es gelificado por la adición de una sal metálica de un ácido graso, por ejemplo, un estearato de aluminio.

8º. El método de preparar un producto de penicilina inyectable en esencia como se ha descrito en lo que antecede.

9º. Un método de preparar un producto inyectable de penicilina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, ilustrado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se ha-n especificado.

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a

- 5 ABR. 1949

P. A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

M/L/L.



187163

HOJA ADICIONAL. 22 FEB 1959

Explicación de leyendas de las figuras de los dibujos anejos.

Figura 1.

5 Concentraciones medias de penicilina en la sangre producidas con inyecciones únicas (300.000 unidades cada una) de seis preparados repositorios de penicilina.

A - Penicilina G sódica en aceite de cacahuet con 4.8% (p/v) de cera blanca de abejas.

10 B - Penicilina G sódica en aceite de cacahuet con 2% (p/v) de monoestearato de aluminio.

C - Penicilina G procaínica en aceite.

15 D - Penicilina G procaínica en aceite de cacahuet con 2% (p/v) de monoestearato de aluminio (partícula grande)

E - Penicilina G aluminica en aceite de cacahuet con 2% (p/v) de monoestearato de aluminio.

20 F - Penicilina G procaínica en aceite de cacahuet con 2% (p/v) de monoestearato de aluminio (partícula pequeña).

Las abscisas representan horas de tiempo después de la administración. Las ordenadas, unidades por c.c. de suero. La raya horizontal de trazos al nivel de 0.030 unidades representa la concentración efectiva mínima teórica.

Figura 2.

25 Las abscisas representan horas y las ordenadas, unidades por c.c. en la sangre.

2

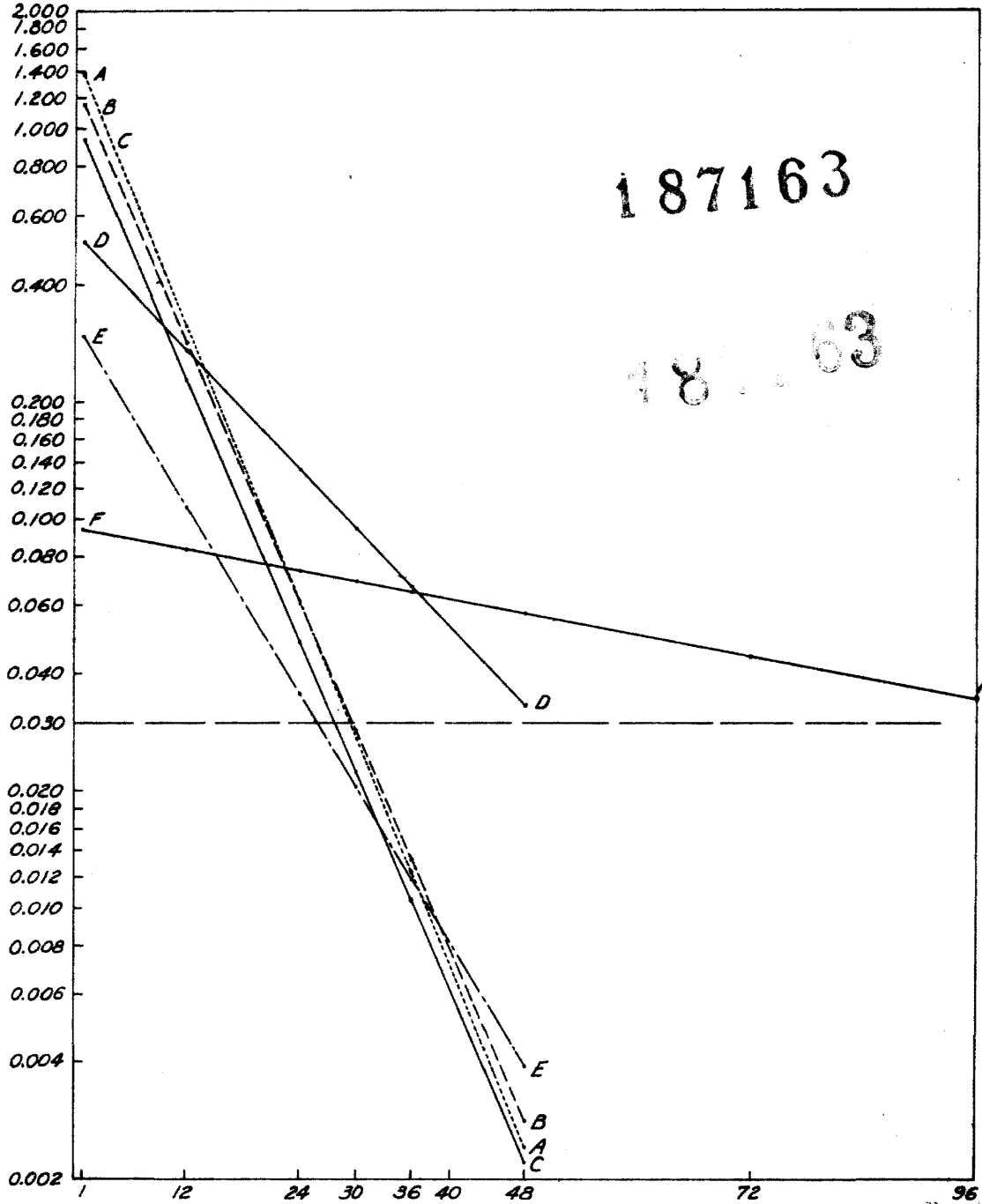
187163

ESCALA VARIABLE.- BRISTOL LABORATORIES INC.-

I/II.-



FIG. I.



187163

187163

P. A.

Alfred... ..

[Handwritten signature]

2

187163

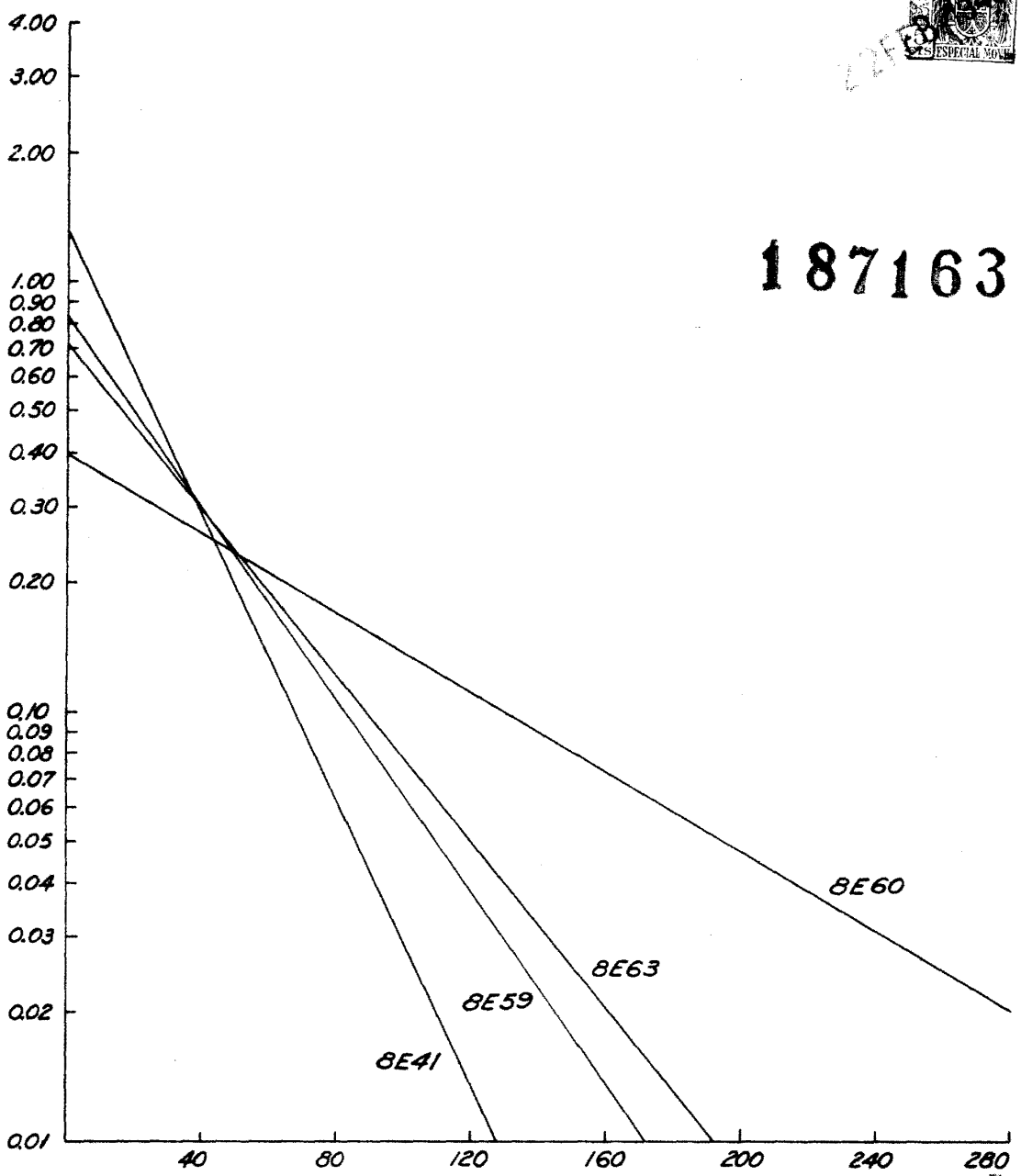
P. A.

ESCALA VARIABLE.- BRISTOL LABORATORIES INC. - II/II.-

FIG. 2.



187163



P. A.

Alonso de...

[Handwritten signature]